

Zur Pathogenese der experimentellen pulmonalen Hypertonie

Modellversuche mit *Crotalaria spectabilis* an Ratten

H. Stötzer, M. Herbst, R. Reichl und H. Köllmer

Abteilung für experimentelle Pathologie und Toxikologie
und Abteilung für Pharmakologie, C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim/Rhein

Eingegangen am 24. April 1972

On the Pathogenesis of Experimental Pulmonary Hypertension

Using *Crotalaria spectabilis* in Rats as a Model

Summary. Using the procedure of other investigators, pulmonary hypertension was induced in albino rats with seeds of *Crotalaria spectabilis*. 180 animals received the powdered seeds mixed with their food in concentrations either of 0.025% or 0.05% or 0.1% for 6 weeks. A hundred rats served as controls. Pressure measurements in the right cardiac ventricle of 73 control animals yielded an average systolic pressure of 17.5 mm Hg. The treated animals showed a dose-dependent rise in pulmonary pressure, the male rats reacting more sensitively. With the 0.025% concentration the pressure values were 25 mm Hg; with 0.05%, 34 mm Hg for the females and 45 mm Hg for the males, whereas with the highly toxic concentration of 0.1%, an average pressure of 62 mm Hg was reached and in isolated cases values exceeding 100 mm Hg. The heart weight increased due to right ventricular hypertrophy. Measurements of the media of the pulmonary arteries revealed a dose-dependent thickening of the media with corresponding narrowing of the arterial lumen. Moreover, from the medium concentration (0.05%) upwards, endothelial proliferations developed in the small pulmonary arteries and arterioles, and in some rats there were: medial necrosis, arteriolar necrosis, hyaline thrombi in arterioles and capillaries, and periarterial infiltrates of inflammatory cells.

The view is expressed that the form of pulmonary hypertension induced in the rat by *Crotalaria spectabilis* represents a suitable test model both functionally and morphologically and should be used as a so-called "positive control" in experimental clarification of iatrogenic forms of pulmonary hypertension.

Zusammenfassung. Mit den Samen der *Crotalaria spectabilis* wurde in Anlehnung an andere Untersucher bei Albino-Ratten eine pulmonale Hypertonie erzeugt. 180 Tiere erhielten 6 Wochen lang die pulverisierten Samen dem Futter in Konzentrationen von 0,025%, 0,05% und 0,1% beigemischt. Die Zahl der Kontrollratten betrug 100. Bei den Druckmessungen in der rechten Herzklammer wurde bei 73 Kontrollratten ein systolischer Druck von durchschnittlich 17,5 mm Hg gemessen. Die behandelten Tiere wiesen einen dosisabhängigen pulmonalen Druckanstieg auf, wobei männliche Ratten etwas empfindlicher reagierten. Bei der Konzentration 0,025% betragen die Druckwerte 25 mm Hg, bei 0,05% 34 mm Hg für die weiblichen und 45 mm Hg für die männlichen Tiere, während in der stark toxisch wirkenden Konzentration von 0,1% durchschnittlich 62 mm Hg mit Einzelwerten von über 100 mm Hg erreicht wurden. Das Herzgewicht war infolge Hypertrophie des rechten Ventrikels erhöht. Messungen der Media der Lungenarterien ergaben eine dosisabhängige Mediaverdickung und entsprechende Einengung des Arterienlumens. Ab der mittleren Konzentration waren lichtmikroskopisch außerdem Endothelproliferationen in den kleinen Pulmonalarterien und Arteriolen festzustellen, sowie bei einigen Ratten Medianekrosen und Arteriolonekrosen, hyaline Thromben in Arteriolen und Capillaren und periarterielle Infiltrate.

Es wird die Auffassung vertreten, daß die durch *Crotalaria spectabilis* verursachte Form der pulmonalen Hypertonie an der Ratte sowohl funktionell als auch morphologisch ein geeignetes Versuchsmodell darstellt und als sog. „positive Kontrolle“ bei der experimentellen Klärung iatrogen entstandener pulmonaler Hochdruckformen verwendet werden sollte.

Tierexperimentelle Versuche mit dem Ziel, einen Hochdruck im kleinen Kreislauf zu erzeugen, sind erneut aktuell geworden, nachdem auf Grund klinischer Beobachtungen der Verdacht geäußert wurde, der „Appetitzügler“ Aminorexfumarat (Menocil®) führe beim Menschen zu einer primär vasculären pulmonalen Hypertonie (Gurtner et al., 1968; Obrecht et al., 1968; Lang et al., 1969). Die Erforschung dieses Problems ist noch nicht abgeschlossen, und zur endgültigen Klärung der formal- und kausalgenetischen Zusammenhänge sind größere retrospektive Untersuchungen notwendig (Baghirzade und Donath, 1969; Thurner, 1970). Bisher war es auch experimentell nicht möglich, mit Aminorex eine anatomisch fixierte pulmonale Hypertonie zu erzeugen (Engelhardt et al., 1970; Leuschner et al., 1970; Engelhardt und Hort, 1970; Gurtner, 1970; Kay et al., 1971; Will und Bisgard, 1972).

Nach den im Schrifttum vorliegenden Mitteilungen ist es experimentell mit verschiedenen Methoden gelungen, eine chronische pulmonale Hypertonie hervorzurufen. Es wurden sowohl komplizierte chirurgische Verfahren als auch das relativ einfache Versuchsmodell der rezidivierenden Lungenembolie angewendet, um die pathogenetisch verschiedenen Formen der chronischen Druckerhöhung im kleinen Kreislauf zu verursachen (ausführliche Lit. bei Könn und Berg, 1965). In der einschlägigen deutschsprachigen Literatur liegen unseres Wissens bisher keine Untersuchungen vor, bei denen durch chronische *perorale* Applikation eines Wirkstoffes eine Einengung des arteriellen Strombettes hervorgerufen und der Strömungswiderstand im Lungenkreislauf erhöht wird. Derartige Versuche sind jedoch erforderlich, um experimentelle Krankheitsbilder nachzuahmen, von denen angenommen wird, daß sie iatrogen entstanden sein könnten. Zur Klärung dieser Zusammenhänge wird es notwendig sein, einen Wirkstoff für Modellversuche zu haben, von dem mit Sicherheit bekannt ist, daß mindestens eine der gebräuchlichen Tierspezies nach chronischer Applikation mit einer pulmonalen Hypertonie reagiert. Ein solches Modell könnte dann als Basis für vergleichende funktionelle und morphologische Untersuchungen dienen und somit die Bewertung anderer Substanzen erleichtern, d. h. als „positive Kontrolle“ verwendet werden.

Bei der Ratte gelingt es, durch Verfütterung der Samen der *Crotalaria spectabilis* eine pulmonale Hypertonie mit chronischem Cor pulmonale zu erzeugen. Diese Pflanze gehört zur weitverbreiteten Art der Leguminosen und kommt in Südafrika, im Süden Amerikas und in Australien vor. Der giftige Bestandteil ihrer Samen, der die pulmonale Hypertonie verursacht, ist das Pyrrolizidin-Alkaloid *Monocrotaline* mit der Summenformel $C_{16}H_{23}O_6N$ (Adams und Rogers, 1939). Die pathologisch-anatomischen Organveränderungen nach Monocrotaline wurden erstmals 1955 von Schoental und Head ausführlich beschrieben. In späteren Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß die Samen der *Crotalaria spectabilis* an der Ratte in einem Teil der Fälle zu einer Arteritis der Pulmonalarterien mit chronischem Cor pulmonale führen (Lalich und Merkow, 1961).

Dieser Befund bestätigte sich an drei verschiedenen Rattenstämmen (Lalich, 1964). Die Arbeitsgruppe um Heath ergänzte die morphologischen Untersuchungen durch Druckmessungen im rechten Ventrikel (Kay, Harris und Heath, 1967).

Wenn von der Annahme ausgegangen wird, daß für die experimentelle Bearbeitung der pulmonalen Hypertonie eine „positive Kontrolle“ mit einer bekannten Substanz notwendig ist, so ergeben sich folgende Fragen:

1. Wie verhält sich der systolische Druck in der rechten Herzkammer, der mit dem systolischen Druck in der Lungenarterie weitgehend übereinstimmt, bei verschiedenen Dosierungen von *Crotalaria spectabilis* im Vergleich zu unbehandelten Kontrollratten?
2. Wie sind die lichtmikroskopischen Veränderungen an den Lungenarterien nach Applikation dieser Substanz unter standardisierten Versuchsbedingungen?
3. Ist die pulmonale Hypertonie an der Ratte, hervorgerufen durch *Crotalaria spectabilis*, als Vergleichsmodell für weitere Untersuchungen geeignet?

Material und Methode

Der Versuch wurde mit 280 SPF-Albino-Ratten (140 ♂, 140 ♀) des Stammes FW 49 Lemgo/Biberach durchgeführt. Am Versuchsbeginn waren die ♂ und ♀ Tiere 55 bzw. 54 Tage alt und 175 ± 10 bzw. 130 ± 10 g schwer. Die Haltung erfolgte unter strikten SPF-Bedingungen in vollklimatisierten Räumen; Raumtemperatur $23 \pm 1^\circ\text{C}$, relative Feuchtigkeit $55\% \pm 3$. Die Akklimatationszeit vor Versuchsbeginn betrug 7 Tage. Die Tiere erhielten pulverisiertes und autoklaviertes Trockenfutter Altromin R fortified ad libitum; Wasser ad libitum. Wöchentlich wurden Körpergewicht und Futterverbrauch, täglich die Symptome kontrolliert.

Die aus Kalifornien¹ bezogenen Samen der *Crotalaria spectabilis* wurden mit einem Mörser feinpulverisiert und in einem Turbulamischer für galenische Zwecke (Hersteller: Firma Bachofen, Basel) dem Futter beigemischt. Konzentrationen im Futter: 0,025%, 0,05% und 0,1% (entsprechend 250, 500 und 1000 ppm).

Der Versuch wurde in 2 Teilen durchgeführt:

1. *Versuchsteil*. 10 ♂ und 10 ♀ Tiere erhielten 6 Wochen die höchste Konzentration von 0,1%. Die gleiche Zahl von Kontrolltieren bekam pulverisiertes Futter ohne Wirkstoff.
2. *Versuchsteil*. Je 40 ♂ und 40 ♀ Tiere pro Gruppe erhielten 6 Wochen lang die *Crotalaria*-Samen in Konzentrationen von 0,025 bzw. 0,05%. Die gleiche Zahl Kontrollratten bekam das pulverisierte Futter ohne Wirkstoff.

Am Ende der Versuchszeit wurden die Ratten mit einer 25%igen Urethan-Lösung (0,5 ml/100 g Körpergewicht i.p.) narkotisiert und in Narkose der rechtsventrikuläre systolische Druck nach der von Kay et al. (1967) angegebenen Methode gemessen. Nach der Druckmessung wurden die Tiere durch Entblutung getötet und die Lunge bei geschlossenem Thorax von der Trachea aus mit 8%igem Neutralformalin anfixiert. Anschließend Entnahme von Lunge und Herz und Asservierung in der gleichen Formalin-Konzentration sowie Gewichtsbestimmung der fixierten Herzen. Alle 5 Lungenlappen wurden getrennt in Paraplast eingebettet und horizontale Stufenschnitte angefertigt. Färbungen: HE, Elastica-v. Gieson, in Einzelfällen Fettdarstellung mit Fettrot 7b und Fe-Nachweis mit Berliner Blau. Lichtmikroskopisch untersuchten wir aus der Kontrollgruppe und den Konzentrationen 0,025% und 0,05% je 20 ♂ und 20 ♀ Ratten sowie die 20 Tiere der höchsten Konzentration. Außerdem wurden von 8 ♂ Kontrolltieren und 9 ♂ behandelten Tieren der Höchstdosis Lungenstückchen in Epon 812 eingebettet. Die davon angefertigten Semidünnabschnitte färbten wir mit Toluidinblau. Die Auswahl der Ratten aus den Gruppen erfolgte nach Zufallskriterien mit Hilfe von Zufallszahlen (Geigy-Tabellen, 1968).

Mit einem Reichert-Visopan-Mikroskop wurden von je 10 Tieren pro Gruppe (5 ♂, 5 ♀) die senkrecht getroffenen Pulmonalarterien aller 5 Lungenlappen am Elastica-v. Gieson-Präparat ausgemessen. Dabei wurden nach den von Könn und Storb (1960) sowie Kay und

¹ Dpt. of Poultry Science, A.E.F., Gainesville, Florida.

Heath (1966) angegebenen Methoden die Mediadicke und der innere Durchmesser bestimmt. Pro Tier wurden 40—50 Arterien ausgemessen, deren äußerer Durchmesser unter 80μ betrug.

Signifikanzberechnungen führten wir mit Hilfe des t-Tests nach Student bzw. dem Rangordnungstest nach Wilcoxon durch (Geigy-Tabellen, 1968).

Ergebnisse

1. Beobachtete Symptome

Im Vergleich zu den Kontrollgruppen kommt es dosisabhängig zu einer Einschränkung des Futterverbrauchs und zu einer verzögerten Entwicklung des Körpergewichts. Bei der niedrigsten Konzentration (0,025%) sind keine weiteren Symptome festzustellen. Ab 0,05% *Crotalaria spectabilis* im Futter ist bei zahlreichen Tieren zu Beginn der 6. Woche eine Flankenatmung mit gleichzeitiger Zunahme der Atemfrequenz zu beobachten. Außerdem weisen diese Tiere ein gesträubtes Fell auf. In der höchsten Konzentration (0,1%) setzt die Flankenatmung zu Beginn der 5. Woche ein und in der 6. Woche ist die Atmung sehr frequent. Alle Tiere dieser Gruppe sind bei Versuchsende kachektisch, ein Teil moribund, so daß eine Herzkatheterisierung nur bei der Hälfte vorgenommen werden kann.

2. Meßergebnisse

a) *Systolischer Druck im rechten Ventrikel.* In unserem Untersuchungsgut betragen die durchschnittlichen systolischen Druckwerte für 73 Kontrollratten beiderlei Geschlechts 17,5 mm Hg. Demgegenüber werden von Kay et al. (1967) für 8 weibliche Ratten Werte zwischen 26 und 36 mm Hg angegeben. Carrillo und Aviado (1969) geben für 4 Kontrolltiere einen Mittelwert von 28 mm Hg an. Diese unterschiedlichen Druckwerte sind wahrscheinlich auf die Verwendung verschiedener Narkotica zurückzuführen. Im Vergleich zu unseren Kontrollgruppen ist bereits in der niedrigsten Dosierung der mit *Crotalaria spectabilis* behandelten Tiere ein signifikanter Druckanstieg festzustellen. In der mittleren und hohen Dosis ist eine ausgeprägte pulmonale Hypertonie entstanden (Abb. 1). Die männlichen Ratten reagieren empfindlicher und weisen höhere Druckwerte auf als die weiblichen (Tabellen 1 und 2).

Stellt man die systolischen Druckwerte für beide Geschlechter gemeinsam in Form einer Häufigkeitsverteilung dar, so zeigt sich, daß die dosisabhängige Drucksteigerung durch eine Rechtsverschiebung der Häufigkeitsmaxima charakterisiert ist (Abb. 2). Aus der Kurve ist außerdem ersichtlich, daß bei einzelnen Tieren der Konzentrationen 0,05 und 0,1% Werte von 100 mm Hg und mehr erreicht werden. Die von Kay et al. (1967) mitgeteilten Werte bei einer Konzentration von 0,1% *Crotalaria spectabilis* im Futter liegen zwischen 62 und 112 mm Hg und entsprechen somit den von uns gemessenen bei gleicher Dosierung. Carrillo und Aviado (1969) haben nach Monocrotalins-Injektionen systolische Drücke zwischen 95 und 105 mm Hg gemessen.

b) *Herzgewichte.* Entsprechend der Druckerhöhung im kleinen Kreislauf kommt es bei den Tieren nach Applikation von *Crotalaria spectabilis* zu einem Cor pulmonale, das bei den männlichen Ratten durch eine deutlich dosisabhängige Zunahme der Herzgewichte gekennzeichnet ist. Bei den weiblichen Tieren ist nur in der mittleren und hohen Dosierung eine Gewichtszunahme festzustellen

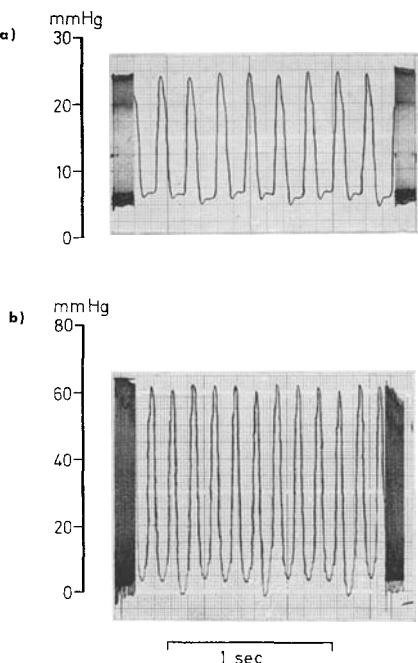


Abb. 1. Original-Registrierung des Druckes im rechten Ventrikel von Ratten, a Kontrolltier, b nach 0,05 % Crotalaria spectabilis im Futter

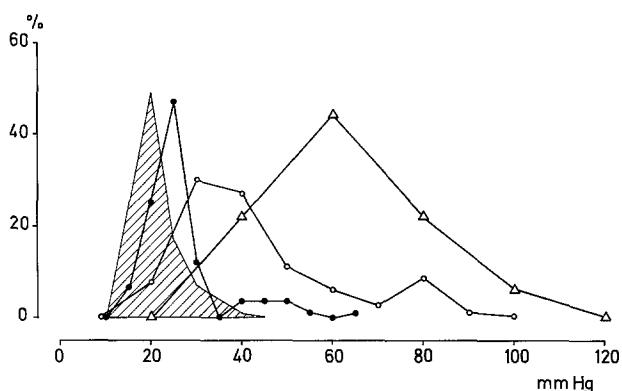


Abb. 2. Häufigkeitsverteilung systolischer Druckwerte im rechten Ventrikel männlicher und weiblicher, mit Crotalaria spectabilis behandelter Ratten. Kontrolltiere: schraffiert, 0,025 % ●—●, 0,05 % ○—○, 0,1 % △—△

(Tabellen 1 und 2). Daß die Gewichtszunahme des Herzens auf eine Hypertrophie der rechten Herzkammer zurückzuführen ist, wurde bereits in früheren Untersuchungen nachgewiesen (Turner und Lalich, 1965; Kay und Heath, 1966; Hayashi et al., 1967).

Tabellen 1 und 2. Numerische Wiedergabe der Meßergebnisse (Mittelwerte und Standardabweichungen). Es zeigt sich, daß mit steigendem systolischen Druck im kleinen Kreislauf das Herzgewicht und die Mediadicke zunehmen, während der innere Gefäßdurchmesser kleiner wird

Tabelle 1 ♂ Ratten, Tabelle 2 ♀ Ratten

Tabelle 1

Konzentration im Futter	Syst. Druck in mm Hg			Herzgewicht in g			Mediadicke in μ			Innendurch- messer in μ		
	N		\bar{x}	N		\bar{x}	N		\bar{x}	N		\bar{x}
			$s_{\bar{x}}$			$s_{\bar{x}}$			$s_{\bar{x}}$			$s_{\bar{x}}$
Kontrolle	37	16,2 0,66		40	0,97 0,018		5	2,23 0,104		5	38,05 1,583	
0,025 %	39	23,1 0,87		40	1,18 0,025		5	3,70 0,141		5	31,70 2,487	
0,05 %	39	45,4 2,83		40	1,22 0,027		5	5,24 0,269		5	26,93 0,841	
0,1 %	5	67,4 11,63		5	1,48 0,068		5	5,86 0,395		5	20,05 0,828	

Tabelle 2

Konzentration im Futter	Syst. Druck in mm Hg			Herzgewicht in g			Mediadicke in μ			Innendurch- messer in μ		
	N		\bar{x}	N		\bar{x}	N		\bar{x}	N		\bar{x}
			$s_{\bar{x}}$			$s_{\bar{x}}$			$s_{\bar{x}}$			$s_{\bar{x}}$
Kontrolle	36	18,9 0,81		40	0,73 0,015		5	2,18 0,027		5	35,66 1,316	
0,025 %	38	24,7 1,88		40	0,73 0,013		5	3,26 0,146		5	34,55 2,543	
0,05 %	38	34,1 2,28		40	0,94 0,023		5	4,83 0,156		5	28,89 1,95	
0,1	4	58,3 9,22		5	0,94 0,055		4	5,08 0,511		4	21,44 0,274	

c) *Morphometrie*. Bei beiden Geschlechtern kommt es mit steigender Crotalaria-Konzentration im Futter zu einer dosisabhängigen Mediaverdickung der gemessenen arteriellen Pulmonalgefäße. Die Mediadicke betrug bei einer Konzentration von 0,1 % 5,86 μ für die männlichen und 5,08 μ für die weiblichen Tiere, was nach der Umrechnung den von Kay und Heath (1966) angegebenen Prozentwerten entspricht. Folge dieser Zunahme der Mediadicke ist eine Einengung des inneren Durchmessers der Arterien. Da zur Feststellung des inneren Durchmessers die Lamina elastica interna als Meßpunkt benutzt wurde, konnten weitere lumen-einengende Prozesse, wie z.B. Intima-Proliferationen, nicht berücksichtigt werden. Trotz dieser methodisch bedingten Einschränkung ist die dosisabhängige Verkleinerung der Gefäßweite deutlich (Tabellen 1 und 2).

3. Lichtmikroskopische Befunde

Im Vergleich zur Kontrollgruppe, deren Pulmonalarterien eine dünne Media aufweisen (Abb. 3a), werden mit steigender Konzentration von *Crotalaria spectabilis* folgende Befunde erhoben: Bei einem Wirkstoffgehalt von 0,025% ist bei etwa der Hälfte der Tiere die Media gering verdickt und in einzelnen Fällen sind die Endothelien der Intima geschwollen. Eine Arteriitis kann nicht festgestellt werden; Lungenparenchym und Bronchien sind unauffällig.

Ausgeprägt sind die Befunde bei der Konzentration 0,05%. Die Media der größeren und mittleren intrapulmonalen Arterien ist bei Dreiviertel der Tiere teils deutlich, teils stark verdickt und die Gefäßlumina sind eingeengt. Bei starker Vergrößerung lassen sich in der Media zwischen den hyperplastischen glatten Muskelzellen unregelmäßig angeordnete, feinste elastische Fäserchen nachweisen. In Arterien mit besonders stark verbreiteter Media ist die Elastica interna gefaltet und divertikelartig in die Media eingestülpt (Abb. 3b). In den kleinen Arterien fällt eine starke Proliferation der Endothelien auf, die das Lumen zusätzlich einengen (Abb. 3c). Diese Endothelproliferation ist vor allem in den Arteriolen nachweisbar und führt hier bis zum völligen Verschluß der Gefäßlichtungen (Abb. 3d). Häufig finden sich Medianekrosen kleiner Arterien und Arteriolonekrosen. Vereinzelt sind hyaline Thromben in den Arteriolen und Capillaren festzustellen (Abb. 4). Bei 5 männlichen und 4 weiblichen Ratten sind in dieser Gruppe periarteriitische Infiltrate vorhanden, die überwiegend aus gelappt-kernigen Leucocyten und Eosinophilen bestehen, jedoch nicht auf die Media übergreifen. Bei zahlreichen Tieren kommt es zu herdförmigen alveolären Blutungen und Atelektasen, wobei in den atelektatischen Bezirken die Mediaverdickungen besonders deutlich sind. Die meisten Tiere dieser Gruppe weisen herdförmig in den Alveolen Nester sog. Schaumzellen auf, die zum Teil eine positive Fett- oder Eisenreaktion zeigen.

Die Befunde, die bei der Konzentration 0,1% erhoben werden können, gleichen im wesentlichen denen der mittleren Konzentration, sind jedoch graduell ausgeprägter. Alle untersuchten Ratten dieser Gruppe zeigen teilweise extreme Mediaverdickungen. Medianekrosen und Arteriolonekrosen sind in fast allen Fällen vorhanden. Bei 2 Tieren findet sich eine schwere nekrotisierende Arteritis und Periarteriitis. Lungenödeme, herdförmige Blutungen, Atelektasen und hyaline Thromben in den Capillaren sind bei den meisten Tieren nachweisbar. Außerdem besteht vielfach eine mehr oder minder ausgeprägte Lungenfibrose. Auffallend ist in dieser Gruppe auch eine herdförmige Proliferation des Bronchialepithels, ein Befund, der auch von anderen Untersuchern erhoben wurde (Lalich, 1964; Turner und Lalich, 1965).

Besprechung der Ergebnisse

Nach den vorliegenden Untersuchungen und denen bereits erwähnter Untersucher ist es möglich, mit *Crotalaria spectabilis* bei Ratten eine chronische pulmonale Hypertonie zu erzeugen. Während bei den Kontrolltieren die durchschnittlichen systolischen Druckwerte im rechten Ventrikel, die als Maß für den systolischen Pulmonaldruck herangezogen werden können, um 20 mm Hg betragen (Werte, wie sie auch für den Menschen zutreffen, Lüthy et al., 1970), konnte bei einer Konzentration von 0,025% im Futter ein Druckanstieg auf ca. 25 mm Hg

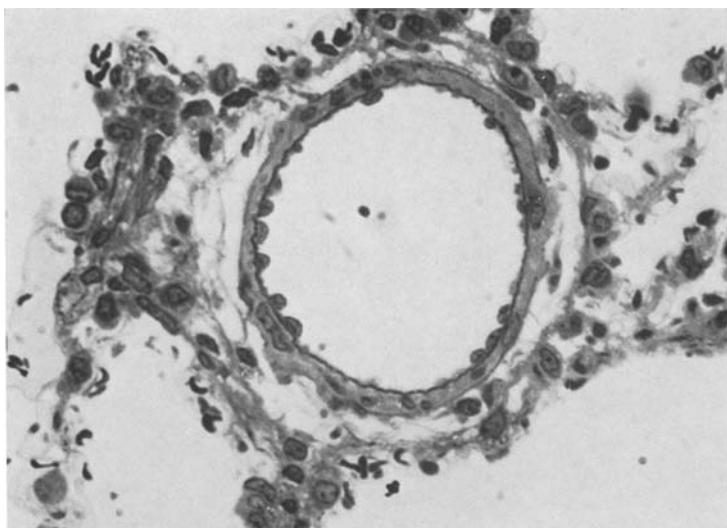


Abb. 3a

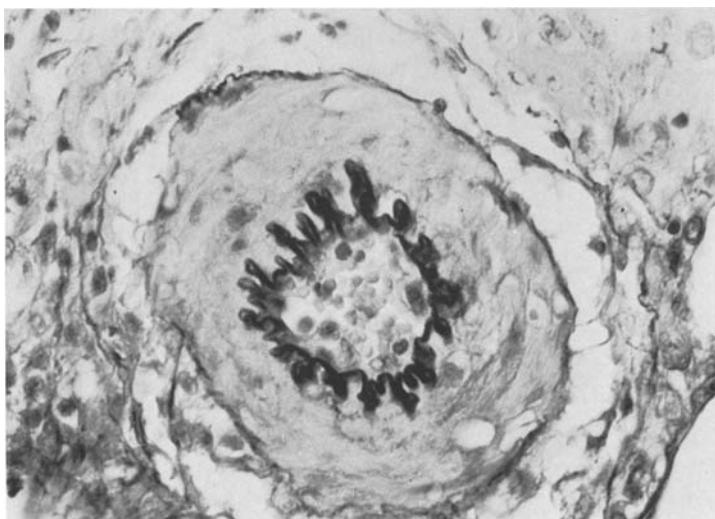


Abb. 3b

Abb. 3. a Kleine Pulmonalarterie, Kontrollratte, Semidünnschnitt, Toluidinblau, $400\times$.
b Arterie gleichen Kalibers mit stark verdickter Media, sehr stark gefältelter Elastica interna
und kleinem Restlumen. Elastica-v. Gieson, $400\times$. c Kleinste Lungenarterien mit Media-
verdickung und Endothelproliferation. Lumen fast vollständig verschlossen. Semidünnschnitt,
Toluidinblau, $400\times$. d Durch Endothelproliferation total verschlossene Arteriole.
Semidünnschnitt, Toluidinblau, $400\times$

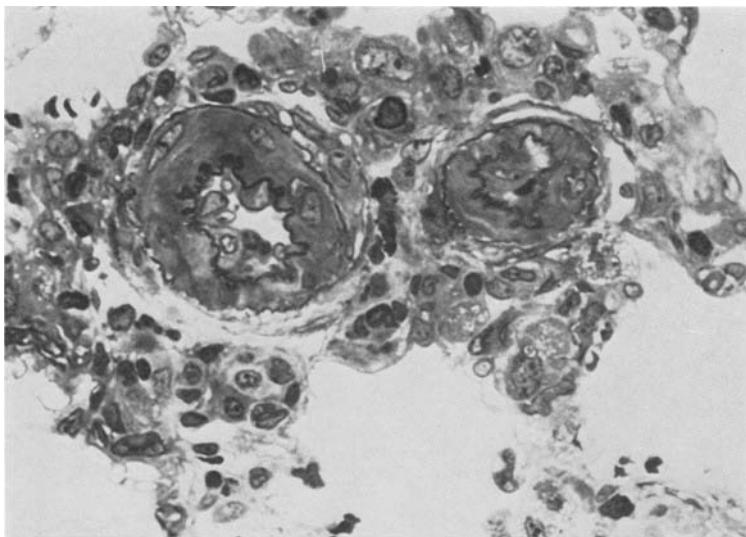


Abb. 3c

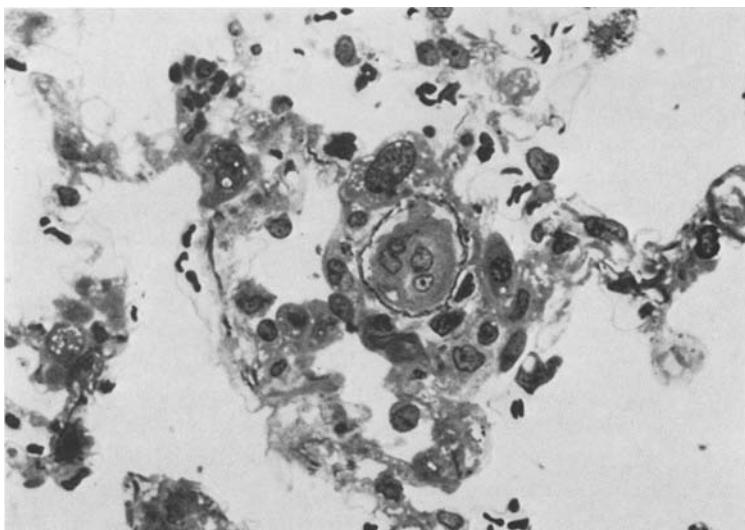


Abb. 3d

im Mittel nachgewiesen werden. Bei 0,05% kommt es zu einer manifesten pulmonalen Hypertonie mit durchschnittlichen Druckwerten von 34 mm Hg für die weiblichen und 45 mm Hg für die männlichen Tiere. Damit werden bei dieser Konzentration systolisch rechtsventriculäre Druckwerte erreicht, die bereits deutlich über dem für den Menschen angegebenen Grenzwert von 30 mm Hg für

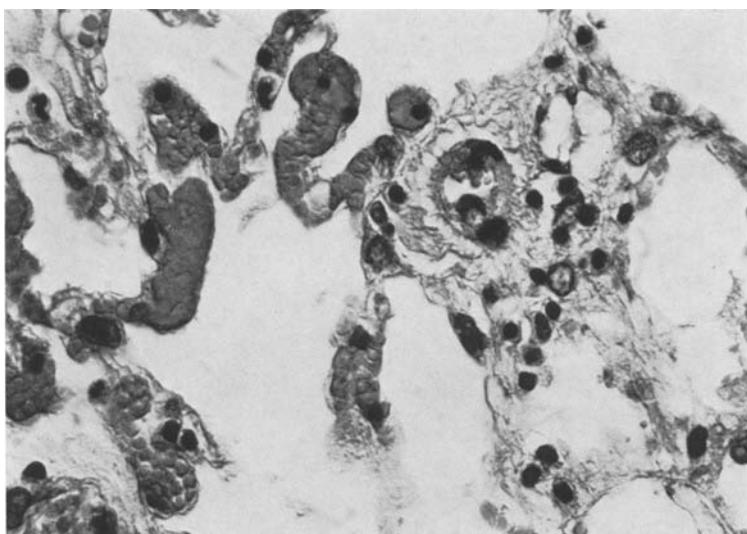


Abb. 4. Hyaline Thromben in den Lungencapillaren der Ratte nach *Crotalaria spectabilis*.
H.-E., 400×

die pulmonale Hypertonie liegen (Wood, 1959). Bei einer Konzentration von 0,1% ist ein weiterer Druckanstieg festzustellen, wobei auch hier die männlichen Tiere höhere Druckwerte aufweisen.

Mit der dosisabhängigen Zunahme des Druckes in der rechten Herzkammer korrelieren ebenfalls dosisabhängig eine Zunahme der Mediadicke, eine Einengung des inneren Arteriendurchmessers und eine Zunahme des Herzgewichtes, letzteres als Ausdruck des entstandenen Cor pulmonale. Bei den Gefäßmessungen konnten weitere lumeneinengende Prozesse, wie z. B. Endothelproliferationen oder Endothelschwellungen aus meßtechnischen Gründen nicht berücksichtigt werden, obwohl diese Veränderungen einen nicht unerheblichen zusätzlichen Faktor der Lumeneinengung und damit des Druckanstieges darstellen dürften. Inwieweit im Bereich der Capillaren lokalisierte Alterationen zur weiteren Einengung der Strombahn führen, soll mit Hilfe submikroskopischer Untersuchungen geklärt werden. Die nachgewiesenen hyalinen Thromben in den Capillaren geben schon lichtmikroskopisch einen Hinweis.

Neben den ermittelten und für die chronische pulmonale Hypertonie typischen Meßwerten finden sich auch die entsprechenden morphologischen Veränderungen. Die Zunahme der Mediadicke der Arterien ist in erster Linie durch eine Vermehrung der glatten Muskelzellen bedingt. Zwischen diesen sind die elastischen Fasern deutlich vermehrt. Damit läßt sich die beschriebene Form des experimentellen pulmonalen Hochdruckes, entsprechend der Einteilung von Könn (1956, 1958), den posthyperton bedingten Gefäßveränderungen zuordnen.

Auf Grund unserer Ergebnisse sind wir der Auffassung, daß die mit *Crotalaria spectabilis* hervorgerufene Form der Lungenhypertension ein geeignetes Versuchsmodell darstellt und für Vergleiche herangezogen werden kann. Da die männlichen

Ratten empfindlicher reagieren, sollte dieses Geschlecht bevorzugt werden. Daß die Pathogenese dieser experimentellen Hochdruckform noch der Klärung bedarf (vgl. auch Valdivia et al., 1967; Kay et al., 1969), schränkt unseres Erachtens die Brauchbarkeit dieses Modells nicht ein.

Literatur

- Adams, R., Rogers, E. F.: The structure of monocrotaline, the alkaloid in *Crotalaria spectabilis* and *Crotalaria retusa*. *J. Amer. chem. Soc.* **61**, 2815—2819 (1939).
- Baghizade, M. F., Donath, K.: Menocil-Medikation und pulmonaler Hochdruck. *Verh. Dtsch. Ges. Path.* **53**, Tagg, 473—479 (1969).
- Carrillo, L., Aviado, D. M.: Monocrotaline-induced pulmonary hypertension and p-chlorophenylalanine (PCPA). *Lab. Invest.* **20**, 243—248 (1969).
- Engelhardt, A., Kroneberg, G., Stoepel, K., Stötzer, H.: The effect of acute and chronic administration of sympathomimetic substances on the systemic and pulmonary circulation. *Proceedings of the European Society for the Study of Drug Toxicity. Excerpta Medica International Congr. Ser.* No 220, 110—117 (1970).
- Engelhardt, R., Hort, W.: Über die Wirkung von Aminorex am Kreislauf der Ratte im Langzeitversuch. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak.* **266**, 318—319 (1970).
- Geigy-Dокументa: Wissenschaftliche Tabellen, 7. Aufl. Basel: J. R. Geigy AG 1968.
- Gurtner, H. P.: Häufung der primär vaskulären pulmonalen Hypertonie in der Schweiz 1967—1970. *Schweiz. med. Wschr.* **100**, 2158 (1970).
- Gurtner, H. P., Gertsch, M., Salzmann, C., Scherrer, M., Stucki, P., Wyss, F.: Häufen sich die primär vaskulären Formen des chronischen Cor pulmonale? *Schweiz. med. Wschr.* **98**, 1579—1589, 1695—1707 (1968).
- Hayashi, Y., Hussa, F., Lalich, J. J.: Cor pulmonale in rats. *Lab. Invest.* **16**, 875—881 (1967).
- Kay, J. M., Harris, P., Heath, D.: Pulmonary hypertension produced in rats by ingestion of *Crotalaria spectabilis* seeds. *Thorax* **22**, 176—179 (1967).
- Kay, J. M., Heath, D.: Observations on the pulmonary arteries and heart weight of rats fed on *Crotalaria spectabilis* seeds. *J. Path. Bact.* **92**, 385—394 (1966).
- Kay, J. M., Smith, P., Heath, D.: Electron microscopy of *crotalaria pulmonare* hypertension. *Thorax* **24**, 511—526 (1969).
- Kay, J. M., Smith, P., Heath, D.: Aminorex and the pulmonary circulation. *Thorax* **26**, 262—270 (1971).
- Könn, G.: Die pathologische Morphologie der Lungengefäße beim chronischen Cor pulmonale. *Beitr. path. Anat.* **116**, 273—329 (1956).
- Könn, G.: Die pathologische Morphologie der Lungengefäßkrankungen und ihre Beziehung zur chronischen pulmonalen Hypertonie. *Ergebn. ges. Tuberk.-Forsch. (Stuttg.)* **14**, 101—190 (1958).
- Könn, G., Berg, P.: Tierexperimentelle chronische pulmonale Hypertonie nach rezidivierender Mikrolungenembolie und ihre Rückwirkung auf Herz und Arterien. *Beitr. path. Anat.* **132**, 86—113 (1965).
- Könn, G., Storb, R.: Über den Formwandel der kleinen Lungenarterien des Menschen nach der Geburt. *Beitr. path. Anat.* **123**, 212—250 (1960).
- Lalich, J. J.: Influence of rat strain on pulmonary vascular responses to monocrotaline feeding. *Path. Microbiol.* **27**, 965—973 (1964).
- Lalich, J. J., Merkow, L.: Pulmonary arteritis produced in rats by feeding *crotalaria spectabilis*. *Lab. Invest.* **10**, 744—750 (1961).
- Lang, E., Haupt, E. J., Köhler, J. A., Schmidt, J.: Cor pulmonale durch Appetitzügler? *Münch. med. Wschr.* **111**, 405—412 (1969).
- Leuschner, F., Otto, H., Wagener, H. H.: Die Verträglichkeit von Aminorex und einigen weiteren Verbindungen bei länger dauernder Verabreicherung am Beagle-Hund. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak.* **266**, 391—392 (1970).
- Lüthy, P., Wirz, P., Rutishauser, W., Krayenbühl, H. P., Scheu, H.: In: *Klinische Pathophysiologie*, Hrsg.: W. Siegenthaler. Stuttgart: Georg Thieme 1970.

- Obrecht, H. G., Scherrer, M., Gurtner, H. P.: Der Gasaustausch in der Lunge bei der primär vasculären Form des chronischen Cor pulmonale. Schweiz. med. Wschr. **98**, 1999—2007 (1968).
- Schoental, R., Head, M. A.: Pathological changes in rats as a result of treatment with monocrotaline. Brit. J. Cancer **9**, 229—237 (1955).
- Thurner, J.: Iatogene Pathologie. München-Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1970.
- Turner, J. H., Lalich, J. J.: Experimental Cor pulmonale in the rat. Arch. Path. **79**, 409—418 (1965).
- Valdivia, E., Sonnad, J., Hayashi, Y., Lalich, J. J.: Experimental interstitial pulmonary edema. Angiology **18**, 378—383 (1967).
- Will, J. A., Bisgard, G. E.: Haemodynamic effects of oral aminorex and amphetamine in unanaesthetized beagle dogs. Thorax **27**, 120—126 (1972).
- Wood, P.: Zit. bei J. A. Köhler, Pulmonale Hypertonie. Fortschr. Med. **86**, 987—992 (1968).

Dr. med. Harry Stötzer
Abteilung für Experimentelle
Pathologie und Toxikologie
C. H. Boehringer Sohn
D-6507 Ingelheim/Rhein
Deutschland